Immunitätsreaktionen bei Kaninchen nach Sensibilisierung mit arteigenem Leberextrakt

---

von

Peter Mintzlaff

aus Erlangen

1965 Nr 54

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538102_0051

Aus der Medizinischen Klinik der Universität
E r l a n g e n - N ü r n b e r g
Direktor Prof. Dr. H. H e n n i n g

Immunitätsreaktionen bei Kaninchen nach Sensibilisierung mit arteigenem Leberextrakt

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich - Alexander - Universität
zu Erlangen - Nürnberg

Vorgelegt von Peter Mintzlaff, Medizinalassistent aus Erlangen

Dekan: Prof.Dr.W.-D.Keidel
Referent: Prof.Dr.N.Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.1964

Inhalt

Einleitung 1

Versuchsanordnung und Methodik 3

Ergebnisse 8

a) Charakterisierung des Leberextraktes 8

b) Beobachtungen an den Versuchstieren 9

c) Verhalten der Serumeiweißkörper und des Gesamteiweißes 9

Diskussion 10

Zusammenfassung 12

Einleitung

Die in den jüngsten Jahren aufgestellte Hypothese der Autoimmunisierung als pathogenetisches Prinzip chronisch entzündlicher Parenchymerkrankungen beruht einerseits auf tierexperimentellen Beobachtungen, andererseits auf dem Nachweis klinisch-serologischer Phänomene. So bestechend diese Auffassung anfangs erschien, so mußte man sie doch auf Grund vor allem der klinischen Erfahrungen einer Revision unterziehen, so daß die Vorstellungen über Autoimmunisierungsvorgänge bis heute noch etliche Lücken und Unklarheiten aufweisen.

Insbesondere steht zur Diskussion, unter welchen Bedingungen Individualeiweiß immunisierend wirksam wird, d.h. inwieweit unversehrtes, homologes bzw. autologes Organeiweiß Antigenität entfalten kann, oder ob Antigenität in jedem Falle - wenn auch noch so geringe - Vorschädigungen oder Abwandlungen ihrer Proteinstruktur zur Voraussetzung haben muß. Die meisten vorliegenden tierexperimentellen Ergebnisse beruhen auf Immunisierung mit heterologen oder allenfalls homologen Organextrakten (1,2,3,4,7,12,18); nur in Einzelbeispielen wurde zur Sensibilisierung individualeigenes Zellmaterial verwendet (3,12,14,16,17). Somit kann allein auf dem Boden derartiger Tierexperimente die Frage nach den Voraussetzungen einer Autosensibilisierung nur schwerlich gelöst werden.

Ebenfalls zur Diskussion stehen widersprechende tierexperimentelle Beobachtungstatsachen, daß bei Versuchen mit unverändertem Organextrakt keine zirkulierenden Antikörper nachgewiesen und auch keine spezifischen Organläsionen faßbar wurden. Demgegenüber verursacht mit Freund'schen Adjuvantien versetzter Organextrakt

Parenchymschäden, sowie eine spezifische Antikörperbildung, wobei zirkulierende hier meist agglutinierende Antikörper nachgewiesen werden konnten.(3,11,19)

In der Humanpathologie wurde auf Grund serologischer Ergebnisse sowie fluoreszenzoptischer Beobachtungen an Biopsiepräparaten die Meinung vertreten, daß primär ungeschädigtes Organeiweiß durchaus über den Weg gewebsfixierter, bzw. zellgebundener Autoantigen - Antikörperreaktionen chronisch degenerative Prozesse hervorrufen kann.

Es hat sich inzwischen erwiesen, daß die anfangs mitgeteilten Befunde dieser Art, wie gesagt, der Revision bedürfen. Jedoch bestehen bei selbst kritischer Betrachtung der Einzelphänomene und des Gesamtproblems immer noch Anhalte für gewebsfixierte Reaktionen, die einem Immunisierungsprinzip entsprechen könnten.

Zur nochmaligen Prüfung vor allem der letzten Frage wurden drei größere Versuchsreihen zum Thema einer Immunisierung mit Lebergewebe angesetzt:

Als Antigen wurde homologer Leberextrakt von gesunden Kaninchen verwendet. Dabei wurden in der ersten Versuchsreihe Kaninchen mit frisch aufbereitetem Leberextrakt immunisiert. Im zweiten Versuch wurde den Tieren mit Freund'schen Adjuvantien versetzter Leberextrakt appliziert. In der dritten Versuchsreihe wurden Kaninchen mit toxisch vorgeschädigter Leber mit Leberextrakt und Freund'schen Adjuvantien behandelt.

Im folgenden wird über die erste Versuchsreihe berichtet.

Versuchsanordnung und Methodik

Versuchsanordnung:

Es wurden insgesamt 14 Kaninchen mit einem Gewicht von durchschnittlich 2500 g in Versuch genommen. Von diesen Tieren wurden zwei Kaninchen in einem Vorversuch zur Prüfung der Verträglichkeit des als Antigen verwendeten Leberextraktes sensibilisiert. Hierbei wurde jedem Tier erst in täglichem Abstand, dann in zweitägigen Intervallen, Leberextrakt in verschiedenen Dosen und auf verschiedene Weise appliziert, d.h. intramuskulär und intravenös appliziert. Die Injektionen wurden solange fortgesetzt bis die ersten Unverträglichkeitsreaktionen auftraten.

Nach den Ergebnissen dieser Vorversuche erwies sich folgender Sensibilisierungsmodus als am günstigsten (s.u.):

Am ersten Tag o,2 ml Leberextrakt intravenös, am dritten Tag o,4 ml Leberextrakt intramuskulär. Diese Reihenfolge wurde nach einem injektionsfreien Tag noch dreimal wiederholt, so daß im ganzen 1,6 ml Extrakt intramuskulär und o,8 ml Extrakt intravenös verabreicht wurden.

Schematische Darstellung des Sensibilisierungsmodus:

0,4 ml Leb. extr. i.m.		0,4 ml Leb. extr. i.m.		0,4 ml Leb. extr. i.m.		0,4 ml Leb. extr. i.m.				
	0,2 ml Leb. extr. i.v.		0,2 ml Leb. extr. i.v.		0,2 ml Leb. extr. i.v.		0,2 ml Leb. extr. i.v.			
1.		3.		5.	7.	9.	10.	11.	13.	15.	20.	Tage

1.Untersuhhung	1.Kontrolle	2.Kontrolle
Gesamteiweißbestimmung des Kaninchenserums	Gesamteiweißbest. des Kaninchenser.	Gesamteiweißbes- d.Kaninchenser.
Papierelektrophorese des Kaninchenserums	Papierelektrophor. des Kaninchenser.	Papierelektroph. d.Kaninchenser.
Präcipitationstest nach Ouchterlony (Leberextrakt als Antigen)	Präcipitationstest nach Ouchterlony	Präcipitationst. n.Ouchterlony
Präcipitationsreihe	Präcipitationsreihe	Präcipitationsr.

Vor Beginn der Versuchsserie sowie am Io. und am 20. Tag wurden folgende Blut- und Serumuntersuchungen der im Versuch stehenden Tiere vorgenommen:

1. Bestimmung des Gesamteiweisses
2. Papierelektrophoretische Trennung der Kaninchenseren
3. Präcipitationstest nach Ouchterlony, zum Nachweis präcipitierender Antikörper gegen Leberextrakt
4. Präcipitatreihe zur quantitativen Bestimmung gebildeter Antikörper

In dieser Weise wurden 14 Kaninchen behandelt. Alle Tiere, die während des Versuches eingingen, wurden geöffnet, makroskopisch inspiziert und von Herz, Leber, Milz und Lunge histologische Schnitte angefertigt.

Methodik:

a) Gewinnung des als Antigen verwendeten Leberextraktes

Die Leber eines nicht behandelten Kaninchens wurde zunächst von Fascien und makroskopisch sichtbarem Bindegewebe und Gefäßsystemen weitgehend befreit und in etwa 1/2 cm^3 große Stückchen zerschnitten. 100 g der so zerkleinerten Leber wurden mit 200 cm^3 physiologischer Kochsalzlösung im Starmixgerät bei etwa 5ooo Umdrehungen/Minute 1o Minuten lang zertrümmert. Die dabei gewonnene homogene Emulsion wurde anschließend bei 4oo Umdrehungen/Minute bei Zimmertemperatur 15 Minuten lang zentrifugiert. Der Überstand durch Dialyse gegen 2o%iges Kollidon auf einen Gesamteiweißgehalt von etwa 1,5 g% eingeengt. Diese Suspension wurde frisch aufbereitet für jeweils zwei Injektionen, eine i.v. und eine i.m. verwendet. Die Auf-

bewahrung über einen injektionsfreien Tag erfolgte bei + 4° Celsius im Kühlschrank. Der Leberextrakt wurde seinerseits papier- und agarelektrisch untersucht.

b) Blutentnahme und Serumgewinnung beim Versuchtstier

Zu jeder Blutuntersuchung wurde den einzelnen Versuchstieren jeweils 1o ml Blut durch Punktion oder Anschnitt einer randnahen Ohrvene entnommen. Das Blut wurde mindestens dreißig Minuten bei Laboratoriumstemperatur belassen, dann 1o Minuten lang bei 2ooo Umdrehungen/min zentrifugiert. Es wurde nur klares Serum für die Untersuchungen verwendet. Hämolytische oder lipämische Seren wurden verworfen.

c) Gesamteiweißbestimmung

Die Gesamteiweißbestimmung erfolgte mit dem Biuretreagens wonach bei alkalischer Reaktion Peptide und Proteine mit Kupfersalzen rotviolette bis rote Komplexverbindungen ergeben, die dann kolorimetrisch ausgewertet wurden. Technisch wurde nach dem Verfahren von Weichselbaum vorgegangen.

d) Papierelektrophoresen wurden nach dem von Grassmann und Hamel beschriebenen Prinzip vorgenommen (5).

e) Präzipitationstest nach Ouchterlony

Der Test wurde in Petrischalen vorgenommen, wobei Agar verflüssigt und in einer Schichtdicke von o.3-o.5 cm gegossen wurde. Nach dem Erstarren wurden runde Vertiefungen von 1 cm Durchmesser, die der Aufnahme der Antigen- bzw. Antikörpersuspension dienten, in den Agar gestanzt, wobei

folgende Anordnung gewählt wurde:
das Antigen, hier Leberextrakt, wurde in einer Vertiefung im Zentrum der Schale eingelassen, die Kaninchenseren mit vermuteten Antikörpern kreisförmig um das Antigen angeordnet. Die Abstände der einzelnen Vertiefungen betrugen 1.5 cm.

Aufbereitung des Antigens (Leberextrakt):

0.2 ml Extrakt)
) hiervon 1 ml aufgetragen
0.2 ml Aqua dest.)

Aufbereitung der Antikörpersuspension (Kaninchenseren):

0.2 ml Serum)
0.3 ml Aqua dest.) hiervon 1 ml aufgetragen
0.5 ml heißer,flüssiger Agar)

f) Agarelektrophorese

Die Trennung des Leberextraktes und Antigencharakterisierung wurde mittels Agarelektrophorese vorgenommen.

g) Präcipitationstest zur quantitativen Bestimmung präcipitierender Antikörper (6,13)

Es wurden eine geometrische Verdünnungsreihe in 8-1o Spitzgläsern hergestellt, wobei o,5 ml des zu untersuchenden Kaninchenserums mit o,5 ml physiologischer Kochsalzlösung im Ausgangsröhrchen gemischt wurden. Jedes der Röhrchen wurde mit o,5 ml Leberextrakt versetzt und bei 36°

Celsius 2 Stunden lang im Wasserbad gelassen, danach wurden die einzelnen Proben durchmischt und 18 Stunden im Kühlschrank bei 4° Celsius abgestellt. Danach Beurteilung der einzelnen Gläschen auf abgesetzte Präcipitatbildung. Parallel lief ein Leerversuch mit physiologischer Kochsalzlösung.

Ergebnisse:

a) Charakterisierung des Leberextraktes:

Auf Grund des papierelektrophoretischen Untersuchungsergebnisses des als Antigen verwendeten Leberextraktes wurden im wesentlichen 8 Eiweißkomponenten differenziert.

In Tabelle 1 sind diese Komponenten nach relativem und absolutem Prozentgehalt aus den hier vorliegenden Untersuchungen wiedergegeben:(siehe nächstes Blatt)

Bei Betrachten der Papierstreifen und des entsprechenden Diagrammes beeindruckten am meisten eine Proteingruppe in der Mitte des gewanderten Eiweißsystems. Es handelt sich dabei mit hoher Wahrscheinlichkeit um Proteine vom Typ der β Globuline. Im γ -Globulinbereich erscheinen 2 Fraktionen, die insgesamt nicht so intensiv angefärbt sind. Ein weiteres Charakteristikum besteht darin, daß vor dem gesamten gewanderten Eiweißkomplex des Leberextraktes eine relativ schwächer darstellbare Fraktion weit anodisch und weitgehend isoliert abgrenzbar ist. Sie dürfte dem Komplex des Albumins oder Präalbumins zuzuordnen sein. An der Auftragstelle fiel in den meisten Fällen eine mehr oder weniger starke Anfärbung, offenbar von liegengebliebenen Proteinkomplexen auf. Bei stärker konzentrierten Extrakten (etwa 3,2 g%) wurde meist auch

Tabelle I

	Leberextr. 1		Leberextr. 2		Leberextr. 3	
	rel.%	g %	rel.%	g %	rel.%	g %
I. Frakt.	5,5	o,115	3,4	o,o88	5,7	o,183
2. Frakt.	11,1	o,231	11,8	o,312	14,9	o,47o
3. Frakt.	9,7	o,2o3	13,6	o,338	14,2	o,44o
4. Frakt.	11,1	o,231	17,o	o,442	12,8	o,416
5. Frakt.	25,o	o,515	27,2	o,6o2	21,3	o,544
6. Frakt.	18,o	o,378	12,4	o,312	17,8	o,671
7.Frakt.	12,9	o,252	13,6	o,338	9,2	o,32o
8. Frakt.	6,9	o,147	8,5	o,211	4,3	o,137

eine Art Schleppe vom Auftragsstrich zur γ -Globulinfraktion beobachtet.

Im Agar entsprachen die Befunde im Prinzip den Ergebnissen der Papierelektrophorese, jedoch ließen sich ein bis zwei weitere Fraktionen darstellen.

b) Beobachtungen an den Versuchstieren

Bereits nach den ersten vier Injektionen traten nahezu bei allen Tieren Allgemeinveränderungen wie Dyspnoe, Flankenatmen, Nachlassen der Fresslust, Erregungszustände mit Zittern auf, die gewisse Rückschlüsse auf eine Belastung von Herz und Kreislauf sowie den allgemeinen Stoffwechsel zuließen. Im Anschluß an eine solche Phase kam es meist nach weiteren zwei oder vier Injektionen zu einer Verschlimmerung dieses Symptomenkomplexes und bei sechs der im Versuch stehenden Tiere kam es zum Exitus letalis. Die anderen sechs Tiere erholten sich und überstanden die weiteren Injektionen ohne weiteres. Abszeßbildungen nach intramuskulär applizierten Injektionen wurden nicht beobachtet, dagegen traten vielfach an den für die intravenösen Injektionen gewählten Ohrvenen mehr oder weniger tiefgreifende thrombophlebitische und perivasculäre nekrotisierende Reaktionen wie auch thrombosierende Prozesse auf.

c) Verhalten der Serumeiweißkörper und des Gesamteiweißes

Unter der gegebenen Versuchsanordnung zeigten sich wie im übrigen auch aus der Tabelle 2 ersichtlich ist praktisch keine papierelektrophoretisch faßbaren Verschiebungen in der Relation der Serumeiweißkörper der im Versuch stehenden Kaninchen. Desgleichen verhielt sich der Gesamteiweißgehalt unter der Behandlung der Tiere unveränderlich in physiologischen Grenzen.

Tabelle 2:

	Album.		Glob.		Glob.		Glob.		Glob.	
	rel%	g%	rel%	g%	rel%	g%	rel%	g%	rel%	g%
K_{LE} 1	65,5	2,94	6,85	0,30	5,65	0,25	12,3	0,55	10,1	0,45
K_{LE} 2	57,8	2,60	10,0	0,45	7,8	0,35	8,9	0,46	15,5	0,67
K_{LE} 3	53,5	2,78	9,8	0,50	6,5	0,33	13,8	0,67	17,4	0,90
K_{LE} 4	62,0	2,79	6,8	0,36	5,8	0,26	13,6	0,58	11,7	0,52
K_{LE} 5	59,5	3,15	7,9	0,41	4,4	0,23	8,8	0,46	19,4	1,00
K_{LE} 1	48	2,40	7,15	0,35	14,3	0,71	10,2	0,51	20,4	1,02
K_{LE} 2	61,0	2,92	8,7	0,41	7,6	0,36	9,8	0,46	13,0	0,62
K_{LE} 3	74,5	4,63	4,8	0,30	4,3	0,27	9,1	0,57	9,6	0,60
K_{LE} 4	62,0	3,72	6,4	0,38	4,2	0,25	13,1	0,78	15,9	0,95
K_{LE} 5	59,8	2,09	7,9	0,27	6,7	0,23	11,6	0,40	14,1	0,49
K_{LE} 1	66,5	3,72	9,2	0,51	5,1	0,27	9,2	0,515	14,3	0,80
K_{LE} 2	63,5	3,55	6,1	0,34	2,2	0,123	13,1	0,73	15,3	0,85
K_{LE} 3										
K_{LE} 4	61,5	3,32	7,3	0,39	6,2	0,33	10,4	0,56	14,6	0,78
K_{LE} 5	51,5	3,34	8,9	0,57	5,9	0,37	12,9	0,83	20,8	1,35

Gesamteiweißgehalt der Kaninchenseren:

	K_{LE} 1	K_{LE} 2	K_{LE} 3	K_{LE} 4	K_{LE} 5
1.U.	4,5	4,5	5,2	4,5	5,3
1.K.	5,o	4,8	6,3	6,o	3,5
2.K.	5,6	5,6		5,4	6,5

Diskussion

Die in vorliegender Arbeit erzielten Ergebnisse bekräftigen erneut, daß unter der hier gewählten Versuchsanordnung eine antigene Wirksamkeit eines artgleichen, das heißt eines homologen, gesunden Gewebes nicht beobachtet wird. Diese Feststellung stützt sich auf die Ergebnisse der fortlaufenden Serumeiweißuntersuchungen der behandelten Tiere, wobei weder eine Änderung des Gesamteiweißes noch eine Abweichung in der Relation der Serumeiweißkörper zu fassen waren. Sie stützt sich aber auch auf die Beobachtungstatsache, daß im Serum der Versuchstiere mit dem als Antigen verwendeten Leberextrakt keine spezifischen, immunologischen Reaktionen ausgelöst wurden, das heißt, daß der Nachweis zirkulierender Antikörper nicht gelang. Sie stützt sich schließlich auf die histologischen Ergebnisse der untersuchten Organe, wonach keine Läsionen im Sinne chronischer Parenchymschädigungen nachgewiesen wurden.

Soweit die einschlägige Literatur übersehbar, entsprechen die vorliegenden Befunde den unter ähnlichen Bedingungen auch von anderen Autoren erzielten Ergebnissen (11,8,9) bei welchen nach Applikation von homologem oder sogar autologem, nicht pathologisch verändertem Gewebsextrakt eine echte Sensibilisierung nicht erfolgt ist. Wenn man von den Isosensibilisierungen mit Blutkörperchen absieht, die man sich heute durch Individualfaktoren ausgelöst erklärt, entsprechen die hier vorliegenden und entsprechenden in der Literatur mitgeteilten Ergebnisse der von Paul Ehrlich postulierten Hypothese des Horrors-auto-toxicus. Allerdings scheinen bereits geringste Abwandlungen eines homologen und auch autologen Eiweißkörpers das ursprünglich gleichartige Protein so zu verändern, daß es Antigenität erwerben kann. Leupold (9,10)

geht dabei soweit, daß er schon der mechanischen Aufbereitung homologer Zellen und homologen Gewebes soviel Bedeutung beimißt, daß sie für eine Abwandlung der ursprünglichen Proteinstruktur verantwortlich gemacht werden kann, und daß selbstverständlich umso mehr Infektionen, Nekrosen, Atrophien und Metaplasien als ursächliche Momente für die Entwicklung einer Antigenität der Zelle angeschuldigt werden können. Wie bekannt versteht Paul E h r l i c h unter dem von ihm aufgestellten Begriff eine Art Schutzmaßnahme des Körpers vor eben einer Autosensibilisierung, und damit vor einer durch eigene Körpersubstanz ausgelöste Auseinandersetzung zwischen dem körpereigenen Antigen und einem im selben Organismus gebildeten Antikörper. Nur wenige Autoren haben in jüngster Zeit die Feststellung gemacht, daß auch völlig intaktes Gewebe im eigenen Körper im Sinne einer Autosensibilisierung zur Antigenität befähigt sei. Leupold (9) und Vorländer (14) behaupten, daß diese Ergebnisse wahrscheinlich durch Autolyse des als Antigen verwendeten homologen Leberextraktes vorgetäuscht wurden. Die Tatsache, daß bei Verwendung zwar ebenfalls intakten Gewebsextrakt mit Zusatz von Freund'schen Adjuvantien eine Sensibilisierung und eine Antikörperbildung beschrieben wurde, läßt zunächst auf die Wirkungsweise der Freund'schen Adjuvantien ein besonderes Licht fallen, was hier aber nicht zur Diskussion steht. Zumindest scheint der Koppelung von homologem Eiweiß an Freund'sche Adjuvantien eine Bedeutung im Sinne eines immunisierenden Katalysators zuzukommen, da unter Verwendung dieser Art Antigen bei Experimenten an homologen Versuchstieren übereinstimmend objektiv faßbare Veränderungen an Organen, vielfach sogar an den spezifischen Organen und weiterhin Zeichen der stattgehabten Immunisierung, das heißt der Nachweis zirkulierender Antikörper aufgezeigt werden konnte (1,2,3,4,7, 12,14,18).

Zusammenfassung

Ohne hier auf das Problem einer hier möglichen Sensibilisierung mit abgewandelten homologen Proteinen mit den Folgen einer gezielten, dauerhaften Organläsion einzugehen, darf zusammenfassend festgestellt werden, daß arteigener Leberextrakt, selbst unter der geringen Variation durch den Aufbereitungsvorgang, offenbar keine oder jedenfalls keine ausreichende Immunitätsreaktion im Sinne einer spezifischen Organsensibilisierung hervorruft. In wieweit die hier vorliegenden tierexperimentellen Ergebnisse zu direkten Schlußfolgerungen auf die Humanpathologie berechtigen, kann selbstverständlich nur mit der allgemein bekannten Zurückhaltung bei tierexperimentellen Beobachtungen entschieden werden.

Immerhin zeigen die Versuche, daß dem Enthusiasmus, den man der spezifischen Organsensibilisierung als Pathogenitätsprinzip chronisch verlaufender Organerkrankungen entgegenbrachte, in gewisser Weise Einhalt geboten werden muß.

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr.N.Henning und Herrn Prof.Dr.F. Scheiffarth für die Überlassung des Themas, sowie bei Fräulein Dr.H.Götz für die Anregungen in sachlichen Fragen und für die allzeit liebenswürdige Beratung bedanken.

Literaturverzeichnis

(1) Collins,R.C. — Experimental iso- immuno adrenalitis
Immunology 1 , 172, (1958)

(2) Coons,A.H. Creech,H.J. Jones,R.N. — Immunologicals properties of an antibody containing a fluorescent group.
Proc. soc. exp. Biol. Med. 47, 200, (1941).

(3) Freund,J., Thompson,G.E., Lipton,M.M. — Aspermatogenes, anaphylaxis and cutaneous sensitation indeced in the guinea pig by homologous testicular extrakt. J. exp. Med. 101, 591, (1955).

(4) Gaidusek,D.C. — An "autoimmun" reaktion against human tissue antigens in certain chronic diseases. Nature (london) 179, 666, (1957).

(5) Grassmann, W., Hanning, H. Knedel, M. — Über ein Verfahren zur elektrophoretischen Bestimmung der Serumproteine auf Filtrierpapier.
Dtsch. med.Wschr. 333 (1951).

(6) Havens,W.D.jur. Eichmann,H.L. — Collodion particle agglutination with acute - phase serums and immune globulin in viral hepatitis.
J. immunol. 64, 349 (1950).

(7) Kies,W.M. and Aloard,E. — Allergic encephal omyelitis.
Springfield 3,(1959.)

(8) Lawrence,H.S. — Cellular and humoral aspects of hypersensitive states.
Hoeb. 4, (1959).

(9) Leupold,E. — Der Zell- und Gewebsstoffwechsel als innere Krankheitsbedingung.
Thieme-Verlag, Stuttgart.

(10) Ortega,L.G., Mellon R.C. — The role of lokalized antibodiesin the pathogenesis of nephrotoxis in the rat.J.exp.Med. 104,151 (1956).

(11) Pfeiffer,E.F. — Nachweis der natürlichen klinischen Bedeutung und eines Nephritis auslösenden Faktors bei Nierenerkrankungen
Verhandlungen der Gesellschaft für innere Medizin 69,413 (1962).

(12) Rose,K.R., Witebsky,E. Stidies on organ spezifity, 5. Changes in the thyroid glands of rabbits following aktive immunisation with rabbit Thyroid extracts. J. Immunol. 76,417 (1956).

(13) Scheiffarth,F., Berg, G. Zum Nachweis von Autoantikörpern bei Leberparenchymerkrankungen (unter Verwendung der Collodium-Präcipitin-Reaktion nach Cannon und Marshall). Klin. Wschr.,31,441, (1953).

(14) Vorlaender,K.O. Über den Nachweis komplementbindender Auto-Antikörper bei Nieren- und Lebererkrankungen. Z.ges.exp.Med. 118, 352 (1962).

(15) Waksmann, B.H. Experimental allergic encephalomyelitis and the autoallergic diseases. Karger, Basel 1959.

(16) Waksmann,B.H. a histologic study of the autoallergic testis lesion in the guine pig. J.exp. Med. 102, 311 (1959).

(17) Waksmann,B.H. and Adams,R.D. Allergic neuritis: Experimental diseases of rabbits induced by the injection peripheral nervous tissue and adjuvants. J.exp. Med. 102, 213, (1955).

(18) Witebsky, E. Immunologie und Bedeutung der Auto-Antikörper. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin,68, 349.

(19) Witebsky,E. and Rose, N.R. Production of rabbit Thyroid antibodies in the rabbit. J. Immunol. 76,(1956).

Am 1.Mai 1936 wurde ich, Peter Johannes Paul Robert M i n t z l a f f , als Sohn des Arztes Dr.med.Johannes Mintzlaff und seiner Ehefrau Friedl, geborene Giegerich in Erlangen in Bayern geboren.

Von 1942 bis 1947 besuchte ich in Kulmbach in Oberfranken die Volksschule. Die Oberrealschulausbildung schloß ich 1957 mit dem Abitur ab. 1957 begann ich mit dem Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen, dort bestand ich 1960 das Physikum. Am 17.Februar 1964 legte ich mit Erfolg vor dem Prüfungsausschuß der Universität Erlangen das medizinische Staatsexamen ab.

Seit dem 1.März 1964 arbeite ich am Stadt- und Landkrankenhaus Kulmbach als Medizinalassistent.

Fotodruck

– Wiltrud Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 1636 –